

Ehlers-Danlos-Tschernogobow

Histoire contrariée de la maladie *

par Claude HAMONET **,
DUCRET L.***, BAEZA-VELASCO C. L. ****, LAYADI K. *****

*“Grande est notre faute si la misère de nos pauvres découle
non pas des lois naturelles mais de nos institutions”.*
Charles Darwin, *Voyage d'un naturaliste autour du monde.*



Fig. 1 : *Professeur Rodney Grahame, président le premier colloque international francophone Traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos, Faculté de Médecine de Paris-Créteil, 7 mars 2015.*

Introduction : le poids historique de l'étiquette d'étrangeté

Ehlers-Danlos est une maladie qui a connu un destin paradoxal. Cliniquement identifiée il y a 123 ans (1), facile à reconnaître et à diagnostiquer, elle est inconnue de la quasi totalité des médecins *qui n'en font jamais le diagnostic* constate Rodney Grahame (2). (Fig. 1) Ceux qui connaissent son nom, dans leur grande majorité, la considèrent plutôt comme une curiosité du fait d'articulations très mobiles évoquant aussitôt le contorsionniste ou d'une peau très étirable à l'instar du marin espagnol, Georgius Albes, âgé de 23 ans, présenté par le chirurgien hollandais d'Amsterdam, Job van

* Séance de janvier 2016.

** Faculté de Médecine de Créteil, Université Paris-Est-Créteil (UPEC), 8, rue du Général Sarail, 94100 Créteil, France.

*** Consultation Ehlers-Danlos, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France.

**** Institut de Psychologie, Université Paris Descartes, 71, Avenue Edouard Vaillant, 92100 Boulogne-Billancourt cedex.

***** Service de Médecine Physique et Réadaptation, Centre hospitalier et Universitaire d'Oran, Oran, Algérie.



Fig. 2 : *Elastic-man* (1888) présenté dans le livre de Gould et Pyle, *Anomalies & monstrosities of Medicine*.



Fig. 3 : *Étirabilité spectaculaire, vue à la consultation de l'Hôtel-Dieu.*

Meek'ren à l'Académie de Leyde en 1657 (3). Son patient pouvait atteindre sa bouche en tirant sur la peau de son épaule droite saisie dans la main gauche, se recouvrir le visage avec la peau de son menton, l'étendre sur sa poitrine, étirer sur la cuisse vers le haut la peau de son genou. On peut d'ailleurs émettre un doute légitime sur l'appartenance de ce cas à la maladie d'Ehlers-Danlos et davantage penser à un Pseudo xanthome élastique, ce qui était probablement le cas aussi du patient décrit par Danlos en 1908.

Gould et Pyle dans leur livre *Anomalies and curiosities of medicine* (4) mentionnent un homme, qui se présentait comme exhibitionniste à Budapest sous le nom d' "*Elastic-Skin man*" avec une élasticité importante de la peau de tout son corps et un nez également étirable. Ils reproduisent aussi la photographie (1888) d'un exhibitionniste du nom de Felix Wehrle qui pouvait étirer largement sa peau mais aussi recourber facilement ses doigts (Fig. 2, Fig. 3). Cette assimilation à la monstruosité qui fascine et inquiète à la fois est parfaitement développée comme mécanisme d'exclusion des personnes "*anormales, déviantes*", donc étranges et inquiétantes, par un autre Gould (Stephen Jay), anthropologue, dans son remarquable ouvrage *La mal mesure de l'Homme* (5). Aujourd'hui, c'est à la télévision qu'on peut les observer au milieu d'exhibitions acrobatiques, souvent venues de Chine, et de tours de magie dans certaines émissions spécialisées.

Ces images historiques de la maladie, parfois mises en avant par des associations qui utilisent ce côté visible d'une maladie invisible pour se faire reconnaître par ceux qui ne savent pas qu'ici les douleurs ne crispent pas un visage à la peau très lisse. Cette façon de faire est contreproductive et préjudiciable à ceux qu'ils veulent promouvoir.

Ce contexte conduit les médecins (2) à considérer Ehlers-Danlos comme une "une maladie mineure, une maladie qui n'est pas "sérieuse", bref une maladie négligeable" (Rodney Grahame). Certains concluent même leur consultation en déclarant : "vous devriez travailler dans un cirque", ne voyant que les deux signes qui ont marqué, dès le

début de son histoire, son identification et négligeant la multiplicité de symptômes qui accompagnent cette maladie systémique qui concerne l'armature même de ce qui constitue notre corps : le tissu collagène.

Il apparaît donc qu'il faille reconstituer les morceaux de cette histoire chaotique. Cette reconstruction s'avèrera être l'assemblage des diverses pièces détachées du corps à la manière d'un puzzle, comme le font remarquer spontanément nos patients qui, au fur et à mesure de la découverte des symptômes rattachés à leur maladie lors de l'examen clinique ont la sensation de se reconstruire. Il est impératif de mettre en place une description nouvelle qui pose, par sa fréquence importante et l'incurie dont elle est l'objet un problème important de santé publique. Au-delà de l'incurie et du malentendu, il y a le mépris et la suspicion dont ces patients sont très souvent victimes, le décalage entre l'apparence normale de leurs membres, siège de douleurs souvent atroces et de maladroitures incontrôlables, le côté invisible de leur maladie les exposent à des réactions inappropriées et violentes de la part des médecins, répercutées par l'entourage, les uns et les autres ne comprenant pas.

Une histoire de peau et d'articulations trop mobiles

Les manifestations les plus apparentes ont tout naturellement attiré l'attention d'une des premières spécialité médicales à s'identifier et à se structurer: la dermatologie. Les premiers descripteurs connus sont des dermatologues (Tschernogobow, Ehlers, Danlos) qui introduiront les deux signes qui marquent jusqu'à présent l'histoire de cette maladie : l'étirabilité des tissus, de la peau en particulier, et une mobilité excessive des articulations. L'importance attachée à ces deux signes aura des conséquences fâcheuses pour les malades concernés, puisqu'en leur absence, d'une part on éliminera des cas d'authentiques de maladies d'Ehlers-Danlos et que d'autre part on minimisera ou écartera d'autres signes qui font la sévérité de cette maladie qui apparaît aujourd'hui comme une cause fréquente de situations de handicap. C'est un Danois, Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937), fils du maire de cette ville, ayant étudié la médecine à Berlin et à Paris qui en fera la description (Fig. 4). Le 15 décembre 1900 (6) il présente, aux médecins de la Société danoise de dermatologie et Syphiligraphie, à Copenhague, le cas d'un étudiant en droit de 21 ans, originaire de l'île de Bornholm dans la mer Baltique, pour lequel il sollicite leur aide pour interpréter un tableau clinique que, jusque là, il n'avait jamais rencontré. Il intitule sa communication "*Cutis laxa*, tendance aux hémorragies de la peau, relâchement de plusieurs articulations (cas pour diagnostic)". Elle sera publiée en allemand. En très peu de texte, de façon sobre mais percutante, Ehlers établit une description précise, dans laquelle on



Fig. 4 : Edvard Lauritz Ehlers (1863-1937).

retrouve une bonne partie des manifestations cliniques du syndrome d'Ehlers-Danlos actuellement décrites : les hémorragies, la fragilité cutanée, l'étirabilité, l'hypermobilité, les luxations, la dysautonomie (les sueurs). "Le patient a été importuné, jusqu'à sa huitième année, par des hématomes qui survenaient lors de traumatismes très minimes ... Il est possible de la plisser jusqu'à ce qu'il reste suffisamment de peau au niveau des doigts et des jointures, pour que les doigts par exemple, gagnent une demie longueur supplémentaire... Les doigts sont le siège de subluxations externes presque à angle droit. Le patient souffre souvent de luxations spontanées du genou qu'il doit corriger en marchant... La sudation est augmentée. La démarche est quelque peu ataxique, hésitante. Il a la sensation permanente de froid cutané, aux extrémités". Il suggère le caractère héréditaire en retrouvant chez le père de cet étudiant des manifestations articulaires qui ont été étiquetées crises de goutte, diagnostic banal à cette époque, peut-être une expression des crises de manifestations articulaires douloureuses du SED que l'on connaît bien maintenant.

Il est remarquable que cet excellent clinicien qu'était Ehlers ait pressenti les difficultés d'identification que connaîtra son syndrome lorsqu'il écrit : "définir les maladies sur la base de leur étiologie est bien plus important que de vouloir mettre une étiquette sur des maladies rares, de s'efforcer de classer". En effet, il y a antinomie entre l'identification d'une nouvelle entité pathologique et l'approche diagnostique à partir de classifications, héritage des médecins botanistes initiateurs des nosologies des maladies tels que François Boissier de Sauvages (7), surtout si le cadre de classification ne convient pas. C'est peut-être là l'explication principale du non diagnostic quasi-constant de la maladie d'Ehlers-Danlos aujourd'hui. Cette description fait suite à celle du dermatologue russe Alexandre Nicolaïev Tschernogobow (ailleurs orthographié Chernogobov ou Csernogobov) qui, en 1892 (8), présente deux patients (un jeune homme de 17 ans et une femme de 50 ans) à la Société de dermatologie et vénérologie de Moscou. Le premier avait des luxations à répétition, des nodules cutanés, une peau fragile et hyperétirable, des cicatrices multiples conséquences de traumatismes minimes, des difficultés de cicatrisation, une étirabilité, associée à une hypermobilité articulaire et des pseudo-tumeurs molluscoïdes des genoux, des coudes et d'autres localisations. Il attribue les lésions observées à une atteinte du tissu conjonctif. La patiente, elle, a été opérée pour des tumeurs et a présenté des troubles de la cicatrisation très sévères. C'est sous le nom de ce tout premier descripteur que les Russes désignent le SED.

Un cas reconnu ultérieurement par Weber (1936) avait été présenté par Sir Malcolm Morris, en 1900, à la Société de dermatologie de Londres. En 1907, Cohn (9) présente le cas "d'un malade avec peau en caoutchouc (*cutis laxa*)" au IX^{ème} congrès des Sociétés allemandes de dermatologie, cette publication passera inaperçue. En 1908 (10), Henri Alexandre Danlos, physicien et dermatologue (le premier à avoir introduit des aiguilles de radium dans les cancers de la peau), associé à M. Pautrier pour l'histologie, présente à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie de Paris "un cas de *cutis laxa* avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux". Il insiste sur deux signes : "la minceur anormale" et "l'élasticité extraordinaire" de la peau qu'il compare à celle "d'une mince lame de caoutchouc". En fait, Danlos avait examiné un patient que François Hallopeau et Macé de Lépinay avaient déjà présenté, en 1906, à la Société française de dermatologie avec l'intitulé de xanthome juvénile pseudo-diabétique. Cette emphase mise sur l'hyperétirabilité cutanée aura de lourdes conséquences sur l'attitude des médecins face à ce syndrome : ils s'attendent à ce qu'elle soit "extraordinaire", alors

qu'elle est modeste dans le SED et parfois absente. Beaucoup font, à tort, de son absence une cause d'exclusion de ce diagnostic.

La singularité de l'histologie de la peau de ce patient, relatée par Achille Miget (11) dans sa thèse de médecine réalisée à l'hôpital Saint-Louis en 1933, et le tableau clinique (importance considérable de l'étirabilité avec conservation de l'élasticité qui est absente dans le SED), ainsi que les constatations histologiques ("si les lésions constatées dans le cas de E. Schulman et G. Lévy-Cobentz sont identiques à celles que nous avons observées, elles semblent un peu différentes des modifications histologiques décrites par Pautrier dans le cas princeps de Danlos"). Ces remarques conduisent à penser que Danlos a peut-être décrit un pseudo Xanthome élastique. Malgré cela, Miget réunira, dans le même syndrome, Ehlers et Danlos. Comme le précise Valérie Galopin dans son excellente thèse de doctorat (12), la distinction avec l'état de *cutis laxa*, qui est une peau lâche et peau non élastique, a été mise en évidence, en 1936 par Petges et Le Coulant (13). Ces constatations sont de la première importance pour l'interprétation des symptômes à partir d'un défaut global de proprioception et pour la mise en place de traitements appropriés. Par la suite, la notion d'une étirabilité importante sera, jusqu'à maintenant, considérée par bon nombre de médecins, comme un signe nécessaire au diagnostic de SED, écartant ainsi un très grand nombre de patients. Malgré cela, Miget réunira, dans le même éponyme, Ehlers et Danlos, suivant en cela Schulmann et Levy Coblentz qui avaient proposé dès 1932 (14) de donner ce nom à cette nouvelle maladie. Ceci est confirmé, en 1936 (15), par Frederick Parkes-Weber qui suggère, lui aussi, à propos d'un nouveau cas qu'il a décrit la dénomination de syndrome d'Ehlers-Danlos.

La navigation parallèle du SED en rhumatologie et en génétique

La suite de l'histoire du syndrome est marquée par l'implication de deux disciplines médicales dans sa description et ses essais d'identification : la rhumatologie avec Grahame (16) et la génétique avec Beighton. Le caractère de bénignité a été dramatiquement mis en avant comme le souligne Rodney Grahame (2) à propos du "syndrome d'hypermobilité articulaire", dénomination que les rhumatologues donnent à cette maladie : "un article sur le syndrome d'hypermobilité musculo-squelettique généralisée chez des personnes considérées comme "autrement normales" (1). C'est à dire que ces personnes ne sont pas du tout malades, qu'elles sont en bonne santé avec un aspect particulier de la normalité. Grahame (16) et Bravo (17) ont considérablement fait évoluer sa description clinique chez les rhumatologues en l'enrichissant progressivement : douleurs, fatigue, troubles digestifs, dysautonomie (18), situations de handicap... Grahame met au point les critères diagnostiques dits de Brighton (19) pour le syndrome d'hypermobilité articulaire qui comportent deux critères principaux : un test de d'hypermobilité de Beighton supérieur à 4 au moment de l'examen ou antérieurement, des douleurs articulaires depuis plus de trois mois de quatre articulations ou plus et des critères mineurs tels que vergetures, épicondylites, luxations... Finalement, ceci rejoint les descriptions historiques et se rapproche des observations qui seront faites par les généticiens.

La deuxième discipline médicale qui s'est investie dans ce syndrome est la génétique à partir de 1949. Le caractère familial évoqué par Achille Miget dans sa thèse est démontré par Johnson et Falls (20), qui font la preuve du caractère héréditaire dominant du syndrome à partir d'un arbre généalogique de 123 personnes sur 6 générations. Jansen (21), en 1955, montre que l'entrelacement des fibres de collagène est moins serré dans la

peau d'un sujet atteint du syndrome d'Ehlers-Danlos que dans la peau d'un sujet témoin, explique les manifestations cliniques de cette façon.

En 1966, Mc Kusick évoque l'hétérogénéité génétique du syndrome et l'inclut comme étant un nouveau désordre héréditaire du tissu conjonctif, il le classe dans le même groupe que le syndrome de Marfan, l'ostéogenèse imparfaite et le syndrome de Hurler (22). En 1967, une première classification est proposée par Barrabas (23, 24) avec 27 patients. Elle comporte 3 types : classique, varicose et artériel. Le type artériel est le même que celui décrit en 1932 par Sack qui l'avait dénommé *status dysvascularis* (25). C'est le syndrome de Sack-Barrabas devenu syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV caractérisé par une mutation du COL3A1 (26). En 1968 une transmission liée à l'X est mise en évidence par Beighton (27). En 1969, Beighton, à partir de l'observation de 100 patients, propose cinq formes distinctes, cliniquement décelables : le type gravis ou type I, le type mitis ou type II, le type hypermobile ou type III, le type ecchymotique ou type IV correspondant au type artériel de Barabas et le *X-linked syndrome* au type V (28). Beighton donnera son nom à un test d'hypermobilité en 9 points (29, 30), application d'un test utilisé pour comparer la mobilité articulaire des noirs et des blancs en Afrique du Sud. Il deviendra une référence pour beaucoup de cliniciens. Pourtant, il est imparfait, variable, souvent mal appliqué et mal interprété ; il sert trop fréquemment, à l'instar de l'étirabilité, à éliminer un diagnostic pourtant évident devant la présence d'autres symptômes tout aussi significatifs (31). Autour de Beighton et de son école se met en place une classification basée sur les mutations des collagènes. Cette classification partie de onze types à Berlin (32), est réduite dans la dernière version à Villefranche (33) à six et, en pratique courante, à trois (classique, hypermobile, vasculaire). Elle préoccupe beaucoup les patients qui craignent d'être atteints du SED-vasculaire qui a été décrit comme précocement (40 ans) léthal avec le risque de rupture d'anévrismes et de déchirures graves d'organes ("éclatement" de l'utérus par exemple). Ce tableau est heureusement rarissime mais il continue à marquer les esprits et bon nombre de parturientes sont aujourd'hui menacées d'autorité d'une césarienne si leur obstétricien apprend qu'elles ont un SED. Dans les critères de la classification de Villefranche manquent la plupart des symptômes du SED tels qu'ils sont actuellement décrits, ce qui constitue un obstacle à son utilisation diagnostique et crée beaucoup de confusions préjudiciables aux patients. Il apparaît clairement, comme l'indique Tinkle (34), que l'hypermobilité articulaire des rhumatologues et le syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile des généticiens sont une seule et même entité clinique qui relève des mêmes préventions et contre-indications face aux risques (iatrogènes surtout) et des mêmes traitements du syndrome proprioceptif. Cette unicité de la vision sémiologique de ce syndrome doit être diffusé largement pour faire évoluer les situations d'ignorances et d'incertitudes, tant sur le plan médical que sur le plan social, auxquelles se heurtent ces patients. À ce propos Rodney Grahame déclare (2) : "Malheureusement les patients qui souffrent du SED ne sont pas bien pris en charge par la profession médicale. Ils ne sont ni écoutés ni crus ni bien diagnostiqués ni correctement traités".

Aspects cognitifs et psychopathologiques

Un des aspects de la séméiologie du SED qui a été négligé est l'aspect cognitif et la psychopathologie. Antonio Bulbena (Barcelone) et son équipe, en 1988, mettent en évidence la corrélation entre l'hypermobilité articulaire et l'anxiété chez les patients suivis en ambulatoire par le service de rhumatologie à l'Hôpital del Mar de Barcelone

(35) : 70% des patients hypermobiles présentent un trouble psychopathologique contre 22% pour les témoins. Cette relation (36) entre l'anxiété, la dépression et les troubles du comportement alimentaire sont l'objet de d'études et de publications (37, 38, 39, 40). Plusieurs pistes peuvent être évoquées : les difficultés à gérer un syndrome handicapant permanent favorisent l'anxiété pathologique chez les patients avec une maladie d'Ehlers-Danlos SED. La présence des troubles cognitifs (mémoire, attention, concentration, orientation) peut aussi créer des perturbations psychoaffectives importantes. Un cas particulier est l'autisme pour lequel des associations avec le SED existent, associant dans une même famille de cas de syndrome d'Ehlers-Danlos et d'autisme, comme nous l'avons observé. Ce diagnostic d'autisme est parfois porté par excès (41).

Autres manifestations

D'autres manifestations ont été récemment rapprochées de la maladie d'Ehlers-Danlos : altérations de mastocytes avec une fragilité observées chez nos patients face aux infections, moelle attachée, Arnold-Chiari, fréquence des kystes (cutanés, ovariens, hépatiques, rénaux, pancréatiques, hypophysaires...), images d'IRM avec tenseur de diffusion, du faisceau arqué en particulier (42), performances sportives et hypermobilité.

Ehlers-Danlos aujourd'hui

C'est une maladie fréquente (prévalence basée sur le nombre de cas dépistés par des médecins généralistes en France : un million de personnes en France) qui ne doit plus être enfermée dans le cadre étroit des maladies rares et orphelines. C'est une maladie héréditaire, autosomique, largement transmissible : l'observation attentive des familles de nos patients nous apprend que, dans la quasi totalité des cas, dans une famille tous les enfants sont atteints si l'un des parents est atteint. Parfois ce sont les deux parents qui sont concernés, témoignant de la fréquence de la maladie. Les femmes sont plus nombreuses dans nos consultations (80%), car les manifestations cliniques sont plus sévères chez elles, du fait du facteur hormonal qui ponctue le parcours de leur maladie (puberté, cycle, grossesse, accouchements, ménopause). Elle n'est pas ou très tardivement (23 ans de retard en moyenne dans notre cohorte) diagnostiquée, ce qui expose à une errance médicale avec les risques iatrogéniques induits par les traitements (chirurgicaux, médicamenteux, ostéopathiques, psychiatriques avec internements abusifs...). L'ignorance médicale généralisée ou la sous-estimation des symptômes oriente très souvent, du fait des douleurs fréquentes et de l'hyperesthésie diffuse, vers le diagnostic de fibromyalgies devant lequel celui d'Ehlers-Danlos doit être systématiquement discuté puisque la majorité des 2500 patients que nous avons diagnostiqués a d'abord été traitée, sans succès et souvent aggravée, en tant que fibromyalgique.

Le diagnostic est strictement clinique sur le regroupement de manifestation exprimant les multiples localisations (cutanées, bucco-dentaires, musculo-articulaires, vasculaires, respiratoires, digestives, urinaires, ORL, ophtalmologiques, vestibulaires, gynécologiques (avec des conséquences sur les grossesses et accouchements), neurovégétatives, dystoniques, cognitives. Cette multiplicité ne doit pas surprendre et faire basculer vers une origine psychosomatique, comme nous l'observons très souvent. L'évocation du syndrome de Munchausen n'est pas rare, même de la part des cliniciens les plus réputés. Les manifestations cliniques peuvent s'exprimer dès la naissance (luxation de hanche, pied-bot) ou débuter dans les premiers mois de la vie (constipation, reflux, ecchymoses, otites), dans les premières années (hypermobilité, peau fine et fragile, fatigue importante, instabilité à la marche avec chutes, douleurs abdominales violentes,

ballonnements, douleurs musculo-articulaires généralisées, instabilité douloureuse avec obligation de bouger, de se lever incompatible avec la tenue en classe, migraines, bronchites, blocages respiratoires dits *asthmatiformes* parfois dus à des douleurs costales, entorses, luxations, extrémités froides, troubles de la déglutition, fatigue visuelle, myopie, hyperacousie, hyperosmie, poussées dentaires anarchiques, rétrognatisme, palais ogival, signe de Gorlin dans lequel il est possible de toucher le nez avec la pointe de la langue...). Durant l'enfance, on peut observer une tendance à l'hyperactivité avec des difficultés d'attention. Par contre l'intelligence est vive, avec de très bonnes performances scolaires, malgré (ou grâce à) l'hypermobilité, les performances sportives (danse, gymnastique, sports de combat) sont souvent excellentes. À l'adolescence, tout change, les performances scolaires persistent, les performances sportives s'effondrent, les douleurs sont de plus en plus intenses, cause d'arrêt de l'activité sportive, mais aussi l'asthénie s'installe accompagnée de migraines, de troubles du sommeil importants, perturbant gravement la scolarité et la vie sociale. La dysautonomie se manifeste davantage avec hypotensions, malaises, crises de tachycardie, frilosité, sueurs trop abondantes. Les incidences sur l'orientation scolaire et professionnelle sont fortes, parfois contraignantes.

Ailleurs, les premières manifestations qui conduisent à demander un avis médical sont plus tardives. Elles peuvent survenir au décours d'un traumatisme violent (accident de vie publique, accident de sport), posant les problèmes d'indemnisation du dommage corporel que l'on imagine face à l'ignorance du syndrome par les médecins conseils. L'âge n'apparaît pas comme un facteur d'aggravation systématique. La conduite pratique du diagnostic impose de disposer d'une liste de symptômes évocateurs et d'en mesurer la sévérité (tableau 1) sur une échelle analogique de 0 à 4. Celle qui est présentée a fait l'objet d'une première validation avec un groupe témoin de patients sans maladie d'Ehlers-Danlos (43).

Regroupement des manifestations cliniques de la maladie d'Ehlers-Danlos contribuant à son diagnostic (44)

Les douleurs (45), tout le corps est douloureux. Elles sont articulaires et périarticulaires (98%, très intenses dans 82% des cas), musculaires (82%), abdominales (77%), thoraciques (71%), génitales (75%), migraines (84%), hyperesthésie cutanée (39%). Fatigue (96%). Troubles proprioceptifs et du contrôle du mouvement : pseudo-entorses (86%), luxations (90%), hypermobilité (97%). Altérations de la peau : minceur (91%), fragilité (87%), vergetures (64%), retard de cicatrisation (85%). Hémorragies (92%). Manifestations gastro-intestinales : reflux gastro-oesophagien (80%), (85%), blocages respiratoires avec sensation d'étouffement (65%). Manifestations bucco-dentaires (71%). Manifestations ORL : hyperacousie (89%), hypoacousie voire surdité (57%), acouphènes (69%), hyperosmie (69%), vertiges (80%). Manifestations ophtalmologiques : fatigue visuelle (86%), myopie (56%). Manifestations gynécologiques et obstétricales : règles abondantes (78%), accouchements difficiles (78%). Dysautonomie : frilosité (77%), sudations abondantes (74%), pseudo-syndrome de Raynaud (74%), accélérations du rythme cardiaque (66%), Manifestations vésico-sphinctériennes : difficultés à uriner, envies pressantes. Manifestations cognitives : altération de la mémoire de travail, de l'attention, de l'orientation. S'ajoutent, parfois, des manifestations de dystonie (mouvements involontaires parfois alternés, tremblements, crises diffuses trompeuses généralisées à un hémicorps, ou aux extrémités, de contractures etc.). Le caractère familial (incluant les formes frustes, incomplètes ou

EHLERS-DANLOS-TSCHERNOGOBOW, HISTOIRE CONTRARIÉE DE LA MALADIE

Tableau 1

Bilan médical & certificat médical Syndrome d'Ehlers-Danlos Hôtel Dieu de Paris		Index de sévérité 0 : absent ; 1 : peu important ; 2 : moyennement important ; 3 : important ; 4 : très important			
Nom :		MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES			
Prénom :		Hémorragies cutanées 0 1 2 3 4			
Sexe : F / M		Hémorragies nasales 0 1 2 3 4			
Date de naissance :		Hémorragies gingivales 0 1 2 3 4			
Latéralité : droite / gauche		Hémorragies génitales 0 1 2 3 4			
Taille :		MANIFESTATIONS DIGESTIVES & PARIÉTALES			
Poids :		Constipation 0 1 2 3 4			
Age du diagnostic :		Ballonnements 0 1 2 3 4			
Age des premiers symptômes :		Fausses routes 0 1 2 3 4			
Age du dernier bilan :		Dysphagie 0 1 2 3 4			
Autres cas familiaux : oui non		Calculs vésiculaires 0 1 2 3 4			
Activité sociale :		Reflux gastro-œsophagien 0 1 2 3 4			
Date de l'examen :		Hernies de la paroi abdominale 0 1 2 3 4			
Nom de l'évaluateur :		Chirurgie de l'abdomen 0 1 2 3 4			
DOULEURS		ÉTAT VÉSICO-SPHINCTÉRIEN & PÉRINÉAL			
Articulaires ou périarticulaires 0 1 2 3 4		Dysurie (diminution ou perte du besoin) 0 1 2 3 4			
Musculaires 0 1 2 3 4		Incontinence & impériosité du besoin 0 1 2 3 4			
Abdominales 0 1 2 3 4		Prolapsus 0 1 2 3 4			
Génitales 0 1 2 3 4		Infections urinaires 0 1 2 3 4			
Cage thoracique 0 1 2 3 4		MANIFESTATIONS BUCCO-DENTAIRES			
Hyperesthésie cutanée 0 1 2 3 4		Temporo-maxillaires 0 1 2 3 4			
Migraines et/ou céphalées 0 1 2 3 4		Dents 0 1 2 3 4			
FATIGUE 0 1 2 3 4		Gencives & muqueuse buccale 0 1 2 3 4			
TROUBLES DU SOMMEIL 0 1 2 3 4		Orthodontie 0 1 2 3 4			
DÉSORDRES ARTICULAIRES & LOCOMOTEURS		MANIFESTATIONS ORL			
Hypermobilités articulaires 0 1 2 3 4		Hyperacousie 0 1 2 3 4			
Score de Beighton 0 2 4 6 9		Baisse de l'audition 0 1 2 3 4			
Test de Cypel		Perception bilatérale 0 1 2 3 4			
Rétractions ischio-jambiers 0 1 2 3 4		Acouphènes 0 1 2 3 4			
Entorses ou pseudo-entorses 0 1 2 3 4		Hyperosmie 0 1 2 3 4			
Subluxations / luxations / craquements 0 1 2 3 4		Vertiges 0 1 2 3 4			
Troubles proprioceptifs 0 1 2 3 4		MANIFESTATIONS OPHTHALMOLOGIQUES			
Scoliose 0 1 2 3 4		Myopie 0 1 2 3 4			
Rétractions plantaires 0 1 2 3 4		Fatigue visuelle 0 1 2 3 4			
Dystonie 0 1 2 3 4		Diplopie 0 1 2 3 4			
MANIFESTATIONS CUTANÉES		MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES			
Finesse et transparence de la peau 0 1 2 3 4		Blocages 0 1 2 3 4			
Cicatrisation difficile 0 1 2 3 4		Essoufflements 0 1 2 3 4			
Vergetures 0 1 2 3 4		Bronchites à répétition 0 1 2 3 4			
Hyperélasticité 0 1 2 3 4		Affections des voies aériennes supérieures 0 1 2 3 4			
DYSAUTONOMIE		Dysphonie 0 1 2 3 4			
Frigosité 0 1 2 3 4		SEXUALITÉ & PROCRÉATION			
Intolérance à la chaleur 0 1 2 3 4		Dyspareunie 0 1 2 3 4			
Fièvres inexpliquées 0 1 2 3 4		Difficultés d'érection 0 1 2 3 4			
Sudation abondante 0 1 2 3 4		Procréation, accouchement 0 1 2 3 4			
Sécheresse conjonctivale 0 1 2 3 4		Fausses couches spontanées 0 1 2 3 4			
Sécheresse buccale 0 1 2 3 4		MANIFESTATIONS DE LA SPHÈRE COGNITIVE			
Tachycardie 0 1 2 3 4		Mémoire de travail 0 1 2 3 4			
Hypotension 0 1 2 3 4		Attention 0 1 2 3 4			
Troubles vasculaires des extrémités 0 1 2 3 4		Concentration 0 1 2 3 4			
MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES		Orientation spatiale 0 1 2 3 4			
Modification morpho cardiaque 0 1 2 3 4		Orientation temporelle 0 1 2 3 4			
Altérations des artères 0 1 2 3 4		Émotivité 0 1 2 3 4			
Hémorroïdes 0 1 2 3 4		Anxiété 0 1 2 3 4			
Symptôme(s) dominant(s) :		Phobies 0 1 2 3 4			
		Signature & cachet			

partielles contribue largement au diagnostic de maladie héréditaire en l'absence actuelle de test génétique dans les formes communes qui représentent l'immense majorité des cas rencontrés.

La physiopathologie

La maladie d'Ehlers-Danlos est une maladie du collagène, c'est-à-dire de la trame de tous les tissus conjonctifs qui constituent notre corps aussi bien osseux que cutané. Elle s'appuie sur la connaissance du rôle du tissu collagène dans la résistance des tissus et en tant que support des capteurs qui fournissent aux centres de régulation consciente, automatique et végétative, les informations nécessaires à une bonne régulation de notre économie humaine. Cette perception, dénommée par Sherrington proprioception, véritable sixième sens, nous informe en permanence sur ce qui se passe au niveau de notre corps (à l'intérieur comme à l'extérieur) et sur les relations entre notre corps et son environnement proche. La maladie d'Ehlers-Danlos est une maladie de la proprioception, ce qui permet d'interpréter ses manifestations et de donner une ligne d'action à ses traitements qui seront spécifiques. Leur efficacité venant constituer un argument thérapeutique au diagnostic.

Conclusions

L'existence d'une entité clinique homogène, expression clinique polymorphe d'un syndrome proprioceptif global, ne fait aucun doute lorsqu'on observe de grandes séries de patients. Notre propre expérience qui s'appuie sur une cohorte de 2500 patients, suivis depuis 17 ans, va dans ce sens. Les douleurs diffuses, la fatigue excessive, les troubles locomoteurs, la tendance hémorragique, la dysautonomie, la fragilité cutanée, l'hypermobilité (douleurs, audition, olfaction, sens de l'équilibre), les troubles cognitifs, associés à la constatation de manifestations identiques chez des membres d'une même famille permettent de faire un diagnostic sans risque d'erreur. Ceci évitera l'iatrogénie, permettra de mettre en place des traitements les plus efficaces (orthèses, contrôle postural, oxygénothérapie) et d'informer du risque de transmission du syndrome qui est quasiment systématique d'après nos observations.

Malgré quelques îlots de résistance, la doctrine qui s'impose est celle de la similarité du syndrome d'hypermobilité articulaire et du syndrome décrit par les généticiens comme type III ou hypermobile. Nous allons au-delà et pensons que le tableau clinique d'Ehlers-Danlos est unique avec des formes cliniques. Il y a, en fait une maladie d'Ehlers-Danlos (46) et non pas *des syndromes d'Ehlers-Danlos*. Ce point est important aussi pour les patients qui sont beaucoup moins pris en considération si leur pathologie est considérée comme l'un de ces nombreux syndromes que l'on attribue aux patients (fatigue chronique, jambes sans repos...) qui apparaissent comme des classements imprécis et "*peu sérieux*", voire suspects, alors que ces personnes souffrent d'une maladie authentique, pouvant menacer leur vie, qui perturbe gravement leur existence et celle de leurs enfants. Les effets des thérapeutiques ciblées viennent confirmer ce point de vue. L'hypermobilité, si elle est très fréquente ici, est loin d'être aujourd'hui le signe le plus important dans cette pathologie car il n'est pas responsable des difficultés fonctionnelles observées et n'est pas suffisant (ni même nécessaire au diagnostic). La place qui lui a été faite est très excessive, comme d'ailleurs sa partenaire séméiologique traditionnelle : l'hyperétirabilité. Reste à tracer les limites de l'hypermobilité normale et de l'hypermobilité pathologique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LIAKAT A. - "Parapia and Carolyn Jackson Ehlers-Danlos syndrome – a historical review", *British Journal of Haematology*, 141, 32-35.
- (2) GRAHAME R. - Le syndrome d'hypermobilité. Introduction du premier colloque international francophone "Les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos" du 7 mars 2015, à paraître *Journal de Réadaptation médicale*, Elsevier, 2016.
- (3) VAN MEECKEREN J. A. - De dilatabilitate extraordinaria cutis, in observations, -chirurgicae, chapter 32, Amsterdam /1682, 134-136.
- (4) GOULD G.M. & PYLE W.L. (1897) - *Anomalies and Curiosities of Medicine*, W.B. Saunders & Co., Philadelphia, PA, p. 217. Fig. 70.
- (5) GOULD S.J. - *La mal-mesure de l'Homme*, éditions Ramsay, Paris, 1983.
- (6) EHLERS E. - "Cutis laxa. Neigung zu Haemorrhagien in der Haut, Lockering mehrerer Artikulationen" *Dermatologische Zeitschrift*, Berlin, 1901, 8 : 173-174.
- (7) BOISSIER DE SAUVAGES F. - *Nosologie méthodique dans laquelle les maladies sont rangées par classes, suivant le système de Sydenham et l'ordre des botanistes*, Hérisant fils, Paris, 1781.
- (8) CHERNOGUBOW N. A. - "Über einen Fall von *Cutis laxa* (Presentation at the first meeting of Moscow Dermatologic and Venerologic Society, Nov 13, 1891.), *Monatshefte für praktische Dermatologie*, Hamburg, 1892, 14 : 76.
- (9) COHN P. - Présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (*cutis laxa*) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'elcoures brun-rouge dépressibles (IXème congrès des sociétés allemandes de dermatologie, 1907, P. 107, 1907, P. 415 (d'après Miget).
- (10) DANLOS A. - "Un cas de *cutis laxa* avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de MM. Hallepeau et Macé de Lépinay)", *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1908, 19, 70-72.
- (11) MIGET A. - Le syndrome d'Ehlers-Danlos, Thèse Médecine, Paris, 1933.
- (12) GALOPIN V. - Les syndromes d'Ehlers-Danlos, étude bibliographique à propos d'un cas, thèse de médecine. Faculté de Médecine de Nancy, Université Raymond Poincaré, Nancy I, 2004.
- (13) PETGES G., LECOULANT P. - "Peau élastique", in *Nouvelle pratique dermatologique*, Tome VI, Paris, Masson et Cie, 1936, 255-270.
- (14) SCHULMAN E., LÉVY-COBLENZ G. - "Hyperélasticité cutanée (*cutis laxa*) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos)", *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1932, 39, 1252-1256.
- (15) WEBER, F. P. - "The Ehlers-Danlos syndrome", *British Journal of Dermatology and Syphilis*, 48, 609.
- (16) GRAHAME R.(1936) - "Joint hypermobility and genetic collagen disorders : are they related ?", *Arch Dis Child*. 1999, 80, 188-191.
- (17) BRAVO J. F. - "Ehlers-Danlos syndrome (EDS), with special emphasis in the joint hypermobility syndrome", January 2010, *Revista Médica de Chile* 2009, vol.137, n. 11, 1488-1497.
- (18) GAZIT Y., NAHIR AM, GRAHAME R., *et al.* - "Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome", *Am J Med*, 115, 33-40, 2003.
- (19) GRAHAME R., BIRD H.A., DOLAN A. *et al.* - "The revised Brighton (1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome", *J. Rheumatol*, 27, 1777-1779, 2000.
- (20) JOHNSON S.A.M., FALLS H.F. - "Ehlers-Syndrome. A clinical and genetic study", *Arch. Derrnatol. Syph.*, 1949, 60, 1, 82-105.
- (21) JANSEN L.H. - "The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome", *Dermatologica*, 1955, 110, 2, 108-120.
- (22) MAC KUSICK V.A. - *Mendelian heritage in Man. A catalog of genes and genetics disorders*, 12th ed., Baltimore & London, The Johns Hopkins University Press, 1998.
- (23) BARRABAS A.P. - "Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome : description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect(s)", *Br. Med. J.*, 1967, 2, 5552.
- (24) BARRABAS A.P. - "Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome : with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome", *J. Cardiovasc. Surg.*, 1972, 13, 2, 160-167.

- (25) SACK G. - "Status dysvascularis, ein Fall von besonderer Zeereislichkeit der Blutgefäße", *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, Leipzig, 1935-1936, 178, 663-669.
- (26) POPE F.M., MARTIN G.R., LICHTENSTEIN J.R. *et al.* - "Patients with Ehlers-Danlos type IV lack type III collagen", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 1975, 72, 4, 1314-1316.
- (27) BEIGHTON P. - *X-linked recessive inheritance in the Ehlers-Danlos syndrome.*
- (28) BEIGHTON P., PRICE A., LORD J., DICKSON E. - "Variants of the Ehlers-Danlos syndrome : clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients", *Ann. Rheum. Dis.*, 1969, 28, 3, 228-245.
- (29) BEIGHTON P. - *The Ehlers-Danlos Syndrome. William Heinemann*, Medical Books Ltd, 1970, 1-194.
- (30) BEIGHTON P. - "The Ehlers-Danlos syndrome", in *Mckusick's Heritable Disorders of Connective Tissue* (ed. by P. Beighton), University of Cape Town Medical School, Cape Town, South Africa, 1993, 189-251.
- (31) HAMONET Cl., BROCK I. - "Joint mobility and Ehlers-Danlos syndrome, (EDS) new data based on 232 cases", *J Arthritis* 2015, 4 : 148 doi : 10.4172/2167-7921.1000148.
- (32) BEIGHTON P., DE PAEPE A., DANKS D., (1988) - "International nosology of heritable disorders of connective tissue", Berlin, 1986, *Am J Med Genet*, 29, 581-594.
- (33) BEIGHTON P., DE PAEPE, A., STEIMANN B. (1998) - "Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology", Villefranche, 1997, *American Journal of Medical Genetics*, 77, 31-37.
- (34) TINKLE B.T., BIRD H.A., GRAHAME R. - "The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome)", *Am J Med Genet A*. 2009, 149A, 2368-2370.
- (35) BULBENA A., DURÓ J., MATEO A. - "Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders", *The Lancet*, 1988, 2, 694.
- (36) BULBENA A., ALLÓ A., PAILHEZ G. *et al.* - "Is joint hypermobility related to anxiety in a non-clinical population also ?", *Psychosomatics*, 2004, 45, 432-437.
- (37) BULBENA A., PAILHEZ G., BULBENA-CABRÉ A. - "Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics : two and a half decades of progress toward a new phenotype", *Adv Psychosoma Med* 2015, 34, 143-157.
- (38) GRATACOS M., NADAL M., MARTIN-SANTOS R. *et al.* - "A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders", *Cell*. 2001, 106, 367Y79.
- (39) BAEZA-VELASCO C., GELY-NARGEOT M.C., VILARRASA - "Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university", *Int J Psychiatry Med*, 2011, 41, 187-201.
- (40) BAEZA-VELASCO C., VAN DEN BOSSCHE T., GROSSIN D., HAMONET Cl. (in press) - *Eating difficulties and significant weight loss in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. Eating and Weight Disorders.* Doi :10.1007/s40519-015-0232-x.
- (41) BAEZA-VELASCO C, HAMONET Cl., BAGHDADLI A., BRISOT R. (in press) - "Autism Spectrum Disorders and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility-Type : Similarities in clinical presentation", *Cuadernos de Medicina Psicosomatica y Psiquiatria de Enlace.*
- (42) HAMONET Cl., DEPARCY D., FRÉDY D., DUCRET L., - "Syndrome d'Ehlers-Danlos-Tschernogubow. Nouvelles données sur le diagnostic clinique", *Dermatologie pratique*, N°392, Septembre, 2015, 11-14.
- (43) HAMONET C., BROCK I., JAUSSAUD R. - Diagnostico y tratamiento del síndrome de Ehlers-Danlos-Tschernogubow en Francia. Experiencia de 17 años y 2340 pacientes, 8° Congreso Nacional de enfermedades raras, Simposium Internacional de Familiares y Afectados por Ehlers-Danlos. UCAM Murcia 17 de Octubre de 2015.
- (44) HAMONET Cl., RAVAUD P., VILLENEUVE S. *et al.* - "Ehlers-Danlos, Ehlers-Danlos (about 664 cases). Statistical analysis of clinical signs from 644 patients with a Beighton scale $\geq 4/9$ ", *Acts of the First international Symposium on the Ehlers-Danlos Syndrome.* 8-12 Septembre 2012, Ghent, Belgium & Poster.

EHLERS-DANLOS-TSCHERNOGOBOW, HISTOIRE CONTRARIÉE DE LA MALADIE

- (45) HAMONET Cl., GOMPEL A., RAFFRAY Y. - "Les douleurs multiples du syndrome d'Ehlers-Danlos. Proposition d'un protocole thérapeutique", *Douleurs*, 2014, 15, 6, 264-277.
- (46) HAMONET C., GOMPEL A., MAZALTARINE G. - "Ehlers-Danlos Syndrome or Disease ? Open access article", *J Syndromes*, July 2015, Vol. 2, Issue :1.

RÉSUMÉ

Ehlers-Danlos est une maladie qui a connu un destin paradoxal. Cliniquement identifiée il y a 123 ans, facile à reconnaître et à diagnostiquer, elle est inconnue de la quasi totalité des médecins. Souvent décrite en insistant sur ses aspects spectaculaires, d'étirabilité cutanée et de contorsions, elle est considérée comme un objet de foire plutôt que comme une maladie. Les confusions diagnostiques avec la fibromyalgie en particulier, l'ignorance des traitements efficaces tels que les orthèses et l'oxygénothérapie sont autant de notions nouvelles qui doivent bousculer les préjugés issus pour la plupart de l'histoire de cette maladie.

SUMMARY

Ehlers-Danlos disease had a paradoxical fate. Clinically identified 123 years ago, it is unknown to nearly all present doctors. Often described for its dramatic aspects, diagnostic confusion with fibromyalgia in particular, ignorance of effective treatments such as oxygen therapy and orthotics are new concepts that should shake the prejudices derived from the history of this disease.

